

## ARTIGO DE REVISÃO

# Obesidade induzida por consumo de dieta: modelo em roedores para o estudo dos distúrbios relacionados com a obesidade

TIAGO CAMPOS ROSINI<sup>1</sup>, ADELINO SANCHEZ RAMOS DA SILVA<sup>2</sup>, CAMILA DE MORAES<sup>3</sup><sup>1</sup> Aluno de Graduação em Educação Física e Esporte, Escola de Educação Física e Esporte de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (EEFERP-USP), São Paulo, SP, Brasil<sup>2</sup> Pós-doutorado, Laboratório de Investigação Clínica em Resistência à Insulina; Professor Doutor, EEFERP-USP, SP, Brasil<sup>3</sup> Doutorado em Ciências da Motricidade; Professora Doutora, EEFERP-USP, Ribeirão Preto, SP, Brasil

## RESUMO

A obesidade vem aumentando significativamente em todo o mundo, e os fatores ambientais, como o consumo excessivo de alimentos e o sedentarismo, são os principais fatores relacionados com a gênese dessa doença. Em animais de laboratório, a gênese da obesidade está relacionada, em sua maioria, com mutações genéticas, porém esse modelo é muito distante do encontrado nos humanos. A adoção de dietas hipercalóricas ou hiperlipídicas vem sendo utilizada como modelo de indução da obesidade em animais, devido à sua semelhança com a gênese e às respostas metabólicas decorrentes da obesidade em humanos. Assim, o objetivo dessa revisão de literatura é apresentar os diferentes tipos de dietas utilizadas para a indução da obesidade em roedores, as modificações metabólicas induzidas e identificar alguns cuidados que devem ser tomados para que esse modelo seja eficaz para o estudo das complicações relacionadas com a obesidade. Realizou-se busca na base de dados PubMed utilizando as expressões: 1- “hipercaloric diet” AND “rodent”, 2- “hyperlipidic diet” AND “rodent”, sendo selecionadas aquelas consideradas mais relevantes a partir dos critérios: data de publicação (1995-2011), a utilização de animais *wild type*, a descrição detalhada sobre a dieta utilizada e a análise de parâmetros bioquímicos e vasculares de interesse. Foram inseridas referências para introduzir assuntos como o aumento da prevalência da obesidade e questões relacionadas com a gênese da obesidade em humanos. Podemos considerar eficiente o modelo de obesidade induzida por dieta em roedores quando o objetivo é o estudo da fisiopatologia das complicações metabólicas e vasculares associadas à obesidade.

**Unitermos:** Obesidade; doenças cardiovasculares; transtornos do metabolismo dos lipídeos.

©2012 Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob a licença de [CC BY-NC-ND](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

## SUMMARY

### Diet-induced obesity: rodent model for the study of obesity-related disorders

Obesity has been significantly increasing worldwide, and environmental factors such as excessive food intake and sedentary lifestyle are the main factors related to the genesis of this disease. In laboratory animals, the genesis of obesity is related mostly to genetic mutations, but this model is far from that found in humans. The use of hypercaloric or hyperlipidemic diets has been used as a model of obesity induction in animals, because of its similarity to the genesis and metabolic responses caused by obesity in humans. The objective of this review is to show the different types of diets used to induce obesity in rodents, the induced metabolic alterations, and to identify some points that should be taken into account so that the model can be effective for the study of obesity-related complications. A search was performed in the PubMed database using the following keywords: 1- “hypercaloric diet” AND “rodent”, 2- “hyperlipidic diet” AND “rodent”, selecting those considered the most relevant according to the following criteria: date of publication (1995-2011); the use of wild-type animals; detailed description of the diet used and analysis of biochemical and vascular parameters of interest. References were included to introduce subjects such as the increased prevalence of obesity and questions related to the genesis of obesity in humans. The model of diet-induced obesity in rodents can be considered effective when the objective is the study of the physiopathology of metabolic and vascular complications associated with obesity.

**Keywords:** Obesity; cardiovascular diseases; lipid metabolism disorders

©2012 Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob a licença de [CC BY-NC-ND](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

Trabalho realizado no Grupo de Estudo e Pesquisa em Fisiologia do Exercício e Metabolismo, Escola de Educação Física e Esporte de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, SP, Brasil

Artigo recebido: 06/07/2011  
Aceito para publicação: 10/02/2012

**Suporte Financeiro:**  
Pró-reitoria de Pesquisa da Universidade de São Paulo

**Correspondência para:**  
Camila de Moraes  
Avenida Bandeirantes, 3900  
Monte Alegre  
Ribeirão Preto – SP, Brasil  
CEP: 14040-907  
[camimoraes@usp.br](mailto:camimoraes@usp.br)

**Conflito de interesse:** Não há.

## INTRODUÇÃO

A incidência de doenças cardiovasculares e metabólicas na população mundial vem crescendo, e sua maior prevalência em indivíduos obesos tem chamado a atenção dos profissionais de saúde e pesquisadores da área. Muitos estudos populacionais têm demonstrado que o excesso de tecido adiposo, principalmente no abdômen, está intimamente relacionado com o risco de complicações cardiovasculares como o desenvolvimento das doenças arteriais coronárias e a hipertensão arterial. Além disso, o excesso de tecido adiposo também provoca algumas alterações metabólicas como as dislipidemias, a resistência à insulina e o *diabetes mellitus* tipo II. Os fatores ambientais, entre eles o consumo de dietas inadequadas e a inatividade física, são os que mais contribuem para a gênese da obesidade em humanos.

O estudo dos mecanismos pelos quais a obesidade induz as disfunções fisiológicas pode ser facilitado com a utilização de modelo animal em ambiente de pesquisa. Existem diferentes modelos de animais, geralmente roedores, que desenvolvem a obesidade a partir de mutações genéticas. Entretanto, considerando que o modelo deve ser o mais próximo possível da gênese da obesidade em humanos, a indução dessa condição via consumo de alimentos altamente palatáveis e com alto valor energético parece ser o mais apropriado.

Assim, o objetivo deste estudo é apresentar diferentes protocolos de indução da obesidade em roedores via consumo de dietas palatáveis, e comparar as disfunções metabólicas e vasculares induzidas por essas dietas.

## MÉTODOS

Realizou-se uma busca na base de dados eletrônica PubMed, utilizando as expressões de busca 1-“hipercaloric diet” AND “rodent”, 2- “hyperlipidic diet” AND “rodent”. Um total de 100 publicações foi recuperado com essa busca, sendo selecionadas aquelas consideradas mais relevantes pelos autores dessa revisão, que utilizaram como critério: data de publicação entre 1995 e 2011, a utilização de animais *wild type*, descrição detalhada sobre a dieta utilizada e a análise de parâmetros bioquímicos e vasculares de interesse. Além dessas, foram inseridas referências de estudos populacionais para introduzir assuntos como o aumento da prevalência da obesidade e questões relacionadas com a gênese da obesidade em humanos.

### FATORES RELACIONADOS COM A GÊNESE DA OBESIDADE

O aumento na prevalência dos casos de sobrepeso e obesidade, em todo o mundo, está ocorrendo proporcionalmente à diminuição progressiva da energia gasta em atividade de trabalho, no cumprimento dos afazeres domésticos e nas necessidades diárias. Além disso, a oferta de alimentos altamente palatáveis tem contribuído para o aumento da população obesa<sup>1</sup>.

As causas da obesidade na população são múltiplas e complexas. Para alguns autores, a influência do meio ambiente é causa primária da obesidade, pois o genótipo humano não mudou substancialmente nas três últimas décadas. Assim, pequenas mudanças no dia a dia, como a utilização de máquinas para lavar roupa, louça e de carros para transporte pode ter um impacto significativo na energia diária total gasta. Acrescido a essa redução na utilização da energia total pela baixa atividade física, verifica-se que os fatores do meio ambiente estimulam maior ingestão de energia, através do excesso de gordura na dieta, do consumo de comida de alto valor energético, porções de grandes tamanhos, frequência de ingestão, e menor custo e maior disponibilidade de comida<sup>2</sup>.

A relação entre obesidade e o estado de estresse crônico tem sido estudada. A exposição de camundongos a um modelo de estresse social aumentou os níveis circulantes de Grelina (peptídeo responsável pela sensação de fome) nesses animais, por mecanismos ainda não esclarecidos. A Grelina interage com o seu receptor (GHSR) localizado nos neurônios catecolaminérgicos do cérebro, levando a uma diminuição no quadro de depressão observado nos animais expostos ao estresse social. Ao mesmo tempo estes animais apresentaram um quadro de hiperfagia e aumento do peso corporal<sup>3</sup>.

Outros estudos sustentam a hipótese de que a obesidade é determinada por fatores genéticos em 50%-90% dos casos, e que o meio ambiente determina apenas a expressão fenotípica<sup>4</sup>. É consenso que o fator genético, isoladamente, não é a causa da obesidade. Casos de mutação genética (como a deleção de genes para a produção de leptina, hormônio da saciedade) são raros. Entretanto, casos de polimorfismos que alteram a produção de hormônios reguladores da ingestão alimentar e do gasto energético estão sendo detectados na população, e o polimorfismo associado a fatores ambientais como a inatividade física<sup>5</sup> e o excesso no consumo de carboidrato<sup>6</sup> e de gordura saturada<sup>7</sup> potencializa o risco para o desenvolvimento da obesidade.

Diferente dos humanos, a gênese da obesidade em animais de laboratório está relacionada, em grande parte, a modificações genéticas que podem alterar ou suprimir a secreção de neuropeptídeos, hormônios relacionados com saciedade ou metabolismo. Além disso, de acordo com o gene modificado, os animais desenvolvem a obesidade precoce ou tardia, em conjunto com outras patologias associadas como resistência à insulina, *diabetes mellitus*, hipercolesterolemia, hipertensão arterial e infertilidade, possibilitando a investigação da fisiopatologia da obesidade e das suas comorbidades. Atualmente, modelo animal tem sido utilizado para investigação e confirmação de genes candidatos a causa da obesidade e outras doenças. Isso ocorre a partir da investigação da sequência genética de indivíduos que apresentam determinada doença

comparada à de pares saudáveis. A determinação do gene candidato e a pesquisa da funcionalidade desse gene em camundongos proporcionam, além de uma possível confirmação da funcionalidade do gene, a possibilidade de desenvolvimento de animais geneticamente modificados que apresentarão disfunções e características semelhantes às dos humanos acometidos por determinada doença<sup>8</sup>. Mais estudos e a disseminação da tecnologia poderão fazer com que essa metodologia esteja ao alcance dos pesquisadores em alguns anos.

Até o momento, os modelos animais de obesidade baseados na modificação de genes está muito distante da gênese da obesidade em humanos, visto que são raros os casos de indivíduos obesos com alguma mutação genética. A secreção de leptina, hormônio secretado pelos adipócitos, é um bom exemplo da diferença entre a gênese da obesidade em animais e em humanos. A leptina está relacionada com a redução do apetite que ocorre através da inibição da formação de neuropeptídeos relacionados com o apetite, como o neuropeptídeo Y, e também através do aumento da expressão de neuropeptídeos anorexígenos, como o hormônio estimulante de a-melanócito (a-MSH), o hormônio liberador de corticotropina (CRH), e substâncias sintetizadas em resposta à anfetamina e cocaína ao nível de sistema nervoso central<sup>9</sup>. Em animais de laboratório, como os camundongos *ob/ob* (com mutação no gene *ob*), os níveis de leptina estão muito reduzidos, o que provoca quadro de hiperfagia e consequente obesidade. Quando esses animais são tratados com leptina, a ingestão alimentar é reduzida, gerando perda de peso<sup>10</sup>. No entanto, em indivíduos obesos, os níveis plasmáticos de leptina apresentam-se grandemente elevados, cerca de cinco vezes mais do que aqueles encontrados em sujeitos magros, sugerindo uma possível resistência central a esse hormônio<sup>11</sup>. Além disso, a administração de leptina em seres humanos não se mostrou eficaz na redução da obesidade. Esses contrastes entre dados obtidos em animais de laboratório e seres humanos indicam que os mecanismos que controlam o metabolismo e o peso corporal são mais complexos do que se imagina e maiores investigações relacionadas com gênero e espécie são necessárias<sup>12</sup>.

#### INDUÇÃO DA OBESIDADE POR CONSUMO DE DIETA E AS ALTERAÇÕES METABÓLICAS E VASCULARES

A adoção de dietas hipercalóricas ou dietas hiperlipídicas tem sido muito utilizada como um modelo de indução de obesidade em animais de laboratório. Este modelo em particular é extremamente útil nas pesquisas com obesidade em animais de laboratório devido à sua grande semelhança com a gênese e com as respostas metabólicas decorrentes da obesidade em humanos, ou seja, a obesidade é a consequência de um balanço energético positivo gerado por fatores ambientais, como por exemplo, o consumo em excesso de alimentos altamente calóricos e o sedentarismo<sup>13</sup>.

Sabe-se que a ingestão de dietas hiperlipídicas está diretamente relacionada com o desenvolvimento da obesidade<sup>14</sup>. Recentemente, foi demonstrado que os ácidos graxos saturados de cadeia longa, encontrados principalmente em carnes vermelhas, são os lipídeos mais nocivos quando se trata de acúmulo de massa adiposa<sup>15</sup>. Nesse estudo, os pesquisadores verificaram que essas moléculas ligam-se aos receptores do tipo Toll (TLR2 e TLR4) das microglias, células protetoras do hipotálamo, estimulando a produção de citocinas pró-inflamatórias (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6) e, consequentemente, a destruição dos neurônios responsáveis pelo controle do apetite e da termogênese.

Alguns estudos têm demonstrado a eficácia da ingestão de dietas hipercalóricas ou dietas hiperlipídicas na gênese da obesidade e de suas comorbidades, principalmente em porcos<sup>16</sup> e em roedores da linhagem Sprague-Dawley<sup>17,18</sup>. Os animais da linhagem Wistar também são utilizados em estudos em que a obesidade é induzida por dietas, e os resultados mostram que o peso corporal encontra-se aumentado. Ratos Wistar tratados com dieta hipercalórica e hiperlipídica durante três meses aumentaram aproximadamente 1,4 vez a massa corporal quando comparados com animais-controle<sup>19</sup>.

Por outro lado, os resultados sobre as modificações na insulinemia são conflitantes. Algumas investigações verificaram que a dieta pode aumentar os níveis de insulina<sup>20-23</sup> enquanto que em outros não foi observada diferença<sup>24,25</sup>. Com relação à glicemia, poucos estudos reportam aumento significativo deste parâmetro bioquímico<sup>21,26</sup>.

O modelo de indução da obesidade por dieta, na linhagem de ratos Wistar, também tem sido utilizado para investigar disfunções endoteliais, visto que a maioria dos estudos os animais submetidos a esse tratamento apresenta importantes alterações metabólicas como aumento dos triglicerídeos, que estão relacionados com aumento na produção dos ânions superóxido e consequente diminuição da biodisponibilidade de óxido nítrico, um importante vasodilatador liberado pelo endotélio vascular.

No modelo de obesidade, alguns estudos mostram que o consumo de dieta enriquecida de gorduras e sacarose por três dias e 12 semanas provoca diminuição tempo-dependente da resposta a agentes vasodilatadores com ação mediada pelo endotélio (carbacol) ou ação direta sobre o músculo liso vascular (nitroprussiato de sódio) em artéria mesentérica de ratos Wistar, mostrando que reduções na função endotelial podem estar mais relacionadas com os níveis aumentados de triglicerídeos<sup>27,28</sup>. Os mecanismos pelos quais a obesidade promove redução da resposta relaxante não são claros ainda. Alguns autores apontam para uma direta associação entre a disfunção endotelial e as dislipidemias, ou seja, altos níveis de triglicerídeos ou frações de colesterol (principalmente de LDL-colesterol) promoveriam danos à célula endotelial com menor produção de NO, causando hipertensão arterial e distúrbios tromboembólicos<sup>23,29</sup>.

# DIRETRIZES PARA AUMENTAR A EFICÁCIA DO MODELO DE OBESIDADE INDUZIDA POR DIETA

Para que o modelo de obesidade induzida por dieta seja eficaz, algumas medidas relacionadas com o ambiente onde o animal é mantido devem ser observadas, principalmente quando são utilizados roedores sem mutações genéticas, como os animais da linhagem Wistar. O número de animais por caixa não deve ser maior do que quatro e,

se a estrutura do biotério permitir, pequenos aumentos na temperatura do ambiente e no tempo do ciclo escuro do foto período podem ser facilitadores da gênese da obesidade. O aumento da temperatura ambiente diminui o gasto energético que o animal teria para manter sua temperatura corporal no caso de ambientes mais frios e, com isso, um balanço energético positivo seria gerado. Além disso, os roedores possuem hábitos noturnos e, assim, um aumento

**Tabela 1** – Diferentes tipos de dieta utilizados e as alterações corporais e metabólicas induzidas

Referência	Idade/peso inicial/ gênero	Tipo dieta	Tempo de ingestão	Peso	GLI	INS	LEP	TG
Barnes <i>et al.</i> (2003) <sup>26</sup>	250 - 275 g M	Dieta hiperlipídica (adicionado óleo de soja)	12 sem	+	+	+	+	0
Burneiko <i>et al.</i> (2006) <sup>31</sup>	180 - 200 g M	Dieta hipercalórica (amendoim, chocolate ao leite e biscoito de milho)	8 sem	-	0	0	0	+
DeSchepper <i>et al.</i> (1998) <sup>20</sup>	200 g M	Dieta cafeteria (biscoito, salame, manteiga, queijo e bacon)	20 sem	+	0	+	+	0
Estadela <i>et al.</i> (2004) <sup>25</sup>	81 dias M	Dieta hiperlipídica (amendoim, chocolate ao leite e biscoito doce)	8 sem	+	-	-	+	+
Guerra <i>et al.</i> (2007) <sup>30</sup>	210-230 g M	Dieta rica em colesterol (adicionado 1% colesterol + 0,25% ácido cólico)	8 sem	+	0	0	0	+
Lopez <i>et al.</i> (2003) <sup>24</sup>	40 dias M	Dieta cafeteria (patê, batata frita, chocolate, bacon e biscoito)	8 sem	+	-	-	+	-
Moraes <i>et al.</i> (2007) <sup>22</sup>	270 – 300 g M	Dieta hipercalórica (AIN93 acrescida de leite condensado e sacarose)	8 sem	+	-	+	0	+
Moraes <i>et al.</i> (2008) <sup>23</sup>	295 – 310 g M	Dieta hipercalórica (AIN93 acrescida de leite condensado e sacarose)	8 sem	+	+	+	0	+
Naderalli <i>et al.</i> (2001) <sup>27</sup>	200 - 210 g F	Dieta hipercalórica (leite condensado e sacarose)	12 sem	+	-	-	+	+
Naderalli <i>et al.</i> (2003) <sup>28</sup>	180-200 g M	Dieta hipercalórica (leite condensado e sacarose)	15 sem	+	-	+	+	+
Nascimento <i>et al.</i> (2008) <sup>21</sup>	105-120 g M	Dieta hipercalórica (amendoim, caseína, óleo de soja, chocolate + biscoito de milho <b>ou</b> batata frita <b>ou</b> macarrão instantâneo + queijo ralado <b>ou</b> leite condensado + biscoito <i>wafer</i> )	14 sem	+	+	+	+	+
Silva <i>et al.</i> (2010) <sup>19</sup>	30 dias M	Dieta hiperlipídica (maisena, caseína, sacarose, amido dextrinado, banha de porco, óleo de soja, celulose, mistura de minerais e vitaminas, cistina e colina)	12 sem	+	-	+	0	0
Zambon <i>et al.</i> (2009) <sup>32</sup>	225 g M	Dieta hipercalórica (amendoim, chocolate ao leite e biscoito de amido de milho)	3 sem	-	0	0	0	+

M, macho; F, fêmea; GLI, glicose; INS, insulina; LEP, leptina; TG, triglicerídeos; +, aumento com relação aos controles; -, sem diferença com relação aos controles; 0, não quantificado.



no período escuro do ciclo no biotério proporcionaria maior tempo para a ingestão de alimento, principalmente se a dieta for altamente palatável e estiver em recipientes no piso da caixa<sup>13</sup>.

A idade do animal no início do protocolo experimental pode interferir no ganho de massa corporal. Animais jovens têm o metabolismo diferenciado que proporciona maior ganho de massa magra, por isso é aconselhável que animais mais velhos, com aproximadamente 100 dias, sejam submetidos à indução da obesidade por dieta<sup>13</sup>. Entretanto há estudos em que animais jovens alimentados com dieta hipercalórica por longo período de tempo aumentaram o peso corporal com relação ao grupo-controle<sup>21</sup>. Parece que o tipo de dieta é outro fator interveniente para o ganho de peso em animais de diferentes idades. Animais com idade e peso semelhantes no início do protocolo experimental apresentaram resultados diferentes quanto ao ganho de peso corporal. Em algumas investigações, verificou-se aumento no peso corporal<sup>24,30</sup> enquanto que outros não<sup>31,32</sup> mostrando que o tipo de dieta pode influenciar na gênese da obesidade (Tabela 1).

A utilização do modelo de obesidade induzida por dieta em animais mostra-se eficiente para o estudo da fisiopatologia das complicações associadas à obesidade, como é o caso das doenças cardiovasculares e, mais especificamente, da função endotelial, visto que é o modelo mais próximo da gênese da obesidade em humanos.

## AGRADECIMENTOS

À Pró-reitoria de Pesquisa da Universidade de São Paulo pela bolsa de Iniciação Científica concedida a Tiago C. Rosini.

## REFERÊNCIAS

- Bouchard C. A epidemia da obesidade: Introdução. In: Bouchard C. Atividade física e obesidade. Tradução: Dulce Marino. São Paulo: Manole, 2003. p. 3-22.
- Hill JO, Melanson EL. Overview of the determinants of overweight and obesity: current evidence and research issues. *Med Sci Sports Exerc.* 1999;31(11 Suppl):S515-21.
- Chuang JC, Perello M, Sakata I, Osborne-Lawrence S, Savitt JM, Lutter M *et al.* Ghrelin mediates stress-induced food-reward behavior in mice. *J Clin Invest.* 2011;121(7):2684-92.
- Barsh GS, Farooqi IS, O'Rahilly S. Genetics of body-weight regulation. *Nature.* 2000;6:404(6778):644-51.
- Ochoa MC, Moreno-Aliaga MJ, Martínez-González MA, Martínez JA, Martí A. TV watching modifies obesity risk linked to the 27Glu polymorphism of the ADRB2 gene in girls. *Int J Pediatr Obes.* 2006;1(2):83-8.
- Martínez JA, Corbalán MS, Sánchez-Villegas A, Forga L, Martí A, Martínez-González MA. Obesity risk is associated with carbohydrate intake in women carrying the Gln27Glu beta2-adrenoceptor polymorphism. *J Nutr.* 2003;133(8):2549-54.
- Memisoglu A, Hu FB, Hankinson SE, Manson JE, De Vivo I, Willett WC *et al.* Interaction between a peroxisome proliferator-activated receptor gamma gene polymorphism and dietary fat intake in relation to body mass. *Hum Mol Genet.* 2003;12(22):2923-9.
- Cox RD, Church CD. Mouse models and the interpretation of human GWAS in type 2 diabetes and obesity. *Dis Model Mech.* 2011;4(2):155-64.
- Friedmann JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature.* 1998;395(6704):763-70.
- Wilding JP. Leptin and the control of obesity. *Curr Opin Pharmacol.* 2001;1(6):656-61.
- Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR *et al.* Serum immunoreactive leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med.* 1996;334(5):292-5.
- Lee DW, Leinung MC, Rozhavskaya-Arena M, Grasso P. Leptin and the treatment of obesity: its current status. *Eur J Pharmacol.* 2002;440(2-3):129-39.
- Tschöp M, Heiman ML. Rodent obesity models: an overview. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2001;109(6):307-19.
- Velloso LA. The brain is the conductor: diet-induced inflammation overlapping physiological control of body mass and metabolism. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2009;53(2):151-8.
- Milanski M, Degasperi G, Coope A, Morari J, Denis R, Cintra DE *et al.* Saturated fatty acids produce an inflammatory response predominantly through the activation of TLR4 signaling in hypothalamus: implications for the pathogenesis of obesity. *J Neurosci.* 2009;29(2):359-70.
- Thomas TR, Pellechia J, Rector RS, Sun GY, Sturek MS, Laughlin MH. Exercise training does not reduce hyperlipidemia in pigs fed a high-fat diet. *Metabolism.* 2002;51(12):1587-95.
- Petry CJ, Ozanne SE, Wang CL, Hales CN. Effects of early protein restriction and adult obesity on rat pancreatic hormone content and glucose tolerance. *Horm Metab Res.* 2000;32(6):233-9.
- Dobrian AD, Davies MJ, Prewitt RL, Lauterio TJ. Development of hypertension in a rat model of diet-induced obesity. *Hypertension.* 2000;35(4):1009-15.
- Da Silva AS, Pauli JR, Ropelle ER, Oliveira AG, Cintra DE, De Souza CT *et al.* Exercise intensity, inflammatory signaling and insulin resistance in obese rats. *Med Sci Sports Exerc.* 2010;42(12):2180-8.
- De Schepper JA, Smits JP, Zhou XL, Louis O, Velkeniers BE, Vanhaelst L. Cafeteria diet-induced obesity is associated with a low spontaneous growth hormone secretion and normal plasma insulin-like growth factor-I concentrations. *Growth Horm IGF Res.* 1998;8(5):397-401.
- Nascimento AF, Sugizaki MM, Leopoldo AS, Lima-Leopoldo AP, Luvizotto RA, Nogueira CR *et al.* A hypercaloric pellet-diet cycle induces obesity and comorbidities in wistar rats. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2008;52(6):968-74.
- De Moraes C, Camargo EA, Antunes E, de Nucci G, Zanesco A. Reactivity of mesenteric and aortic rings from trained rats fed with high caloric diet. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol.* 2007;147(3):788-92.
- De Moraes C, Davel AP, Rossoni LV, Antunes E, Zanesco A. Exercise training improves relaxation response and SOD-1 expression in aortic and mesenteric rings from high caloric diet-fed rats. *BMC Physiol.* 2008;29:8-12.
- López IP, Martí A, Milagro FI, Zulet Md Mde L, Moreno-Aliaga MJ, Martínez JA *et al.* DNA microarray analysis of genes differentially expressed in diet-induced (cafeteria) obese rats. *Obes Res.* 2003;11(2):188-94.
- Estadella D, Oyama LM, Dâmaso AR, Ribeiro EB, Oller do Nascimento CM. Effect of palatable hyperlipidic diet on lipid metabolism of sedentary and exercised rats. *Nutrition.* 2004;20(2):218-24.
- Barnes MJ, Lapanowski K, Conley A, Rafols JA, Jen KL, Dunbar JC. High fat feeding is associated with increased blood pressure, sympathetic nerve activity and hypothalamic mu opioid receptors. *Brain Res Bull.* 2003;61(5):511-9.
- Naderali EK, Brown MJ, Pickavance LC, Wilding JP, Doyle PJ, Williams G. Dietary obesity in the rat induces endothelial dysfunction without causing insulin resistance: a possible role for triacylglycerols. *Clin Sci (Lond).* 2001;101(5):499-506.
- Naderali EK, Williams G. Prolonged endothelial-dependent and -independent arterial dysfunction induced in the rat by short-term feeding with a high-fat, high-sucrose diet. *Atherosclerosis.* 2003;166(2):253-9.
- Kusterer K, Pohl T, Fortmeyer HP, März W, Scharnagl H, Oldenburg A *et al.* Chronic selective hypertriglyceridemia impairs endothelium-dependent vasodilation in rats. *Cardiovasc Res.* 1999;42(3):783-93.
- Guerra RL, Prado WL, Cheik NC, Viana FP, Botero JP, Vendramini RC *et al.* Effects of 2 or 5 consecutive exercise days on adipocyte area and lipid parameters in Wistar rats. *Lipids Health Dis.* 2007;2:6-16.
- Burneiko RC, Diniz YS, Galhardi CM, Rodrigues HG, Ebaid GM, Faine LA *et al.* Interaction of hypercaloric diet and physical exercise on lipid profile, oxidative stress and antioxidant defenses. *Food Chem Toxicol.* 2006;44(7):1167-72.
- Zambon L, Duarte FO, Freitas LF, Scarmagnani FR, Dâmaso AR, Oliveira-Duarte AC *et al.* Efeitos de dois tipos de treinamento de natação sobre a adiposidade e o perfil lipídico de ratos obesos exógenos. *Rev Nutr.* 2009;22(5):707-15.